AUS DER I. MEDIZINISCHEN (DIREKTORIAL-)ABTEILUNG
DES ALLGEMEINEN KRANKENHAUSES HAMBURG-EPPENDORF.
(PROFESSOR DR. BRAUER.)

Lane Medical Library

ÜBER
ARSENTHERAPIE BEI ANÄMIEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT ZU HEIDELBERG

VORGELEGT

VON

EDWIN REINHARDT
AUS GÖPPINGEN.

LEIPZIG UND HAMBURG
VERLAG VON LEOPOLD VOSS.
1913.

AUS DER I. MEDIZINISCHEN (DIREKTORIAL-)ABTEILUNG
DES ALLGEMEINEN KRANKENHAUSES HAMBURG-EPPENDORF.
(Professor Dr. BRAUER.)

ÜBER
ARSENTHERAPIE BEI ANÄMIEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT ZU HEIDELBERG

VORGELEGT

VON

EDWIN REINHARDT
AUS GÖPPINGEN.

LEIPZIG und HAMBURG
VERLAG VON LEOPOLD VOSS.
1913.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Referent: Geheimrat Prof. Dr. v. Krehl.

Dekan: Geh. Hofrat Prof. Dr. Fleiner.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig

MEINEN ELTERN.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153311_0033

Als Anämien bezeichnet die Klinik diejenigen pathologischen Veränderungen der Blutbeschaffenheit, bei denen das Blut eine Verringerung seiner dem erythropoetischen System entstammten Elemente in der Volumeneinheit erfahren hat. Dabei kann es sich um folgende Zustände handeln: Entweder ist die Zahl der Erythrocyten herabgesetzt (Oligocytaemie) oder die Hämoglobinmenge in den einzelnen roten Blutkörperchen ist vermindert, während sich ihre Zahl in normalen Grenzen bewegt (Oligochromämie) oder aber ist der Wassergehalt des Blutes vermehrt, während der Eiweißgehalt herabgesetzt ist (Hydrämie). Meist handelt es sich aber um eine Kombination dieser Zustände. Die Bezeichnung „Anämie" verdankt demnach ihre Entstehung den am meisten bekannten und erforschten Elementen des Blutes. Man weiß, daß auch die übrigen Elemente des Blutes bei diesen Zuständen bedeutungsvolle Veränderungen zeigen, nur sind sie uns in ihrem Wesen noch wenig klar.

Jede Anämie bedeutet nun nichts anderes, als ein klinisches Symptom eines krankhaften Prozesses und einer Schädigung des Organismus. Trotzdem hat man sich aus Gründen der Zweckmäßigkeit daran gewöhnt, die Anämien in primäre und sekundäre einzuteilen, was nichts anderes bedeuten will, als daß sich bei den einen eine Abhängigkeit von Krankheitsprozessen und Organveränderungen erweisen läßt, während dies bei den anderen nicht gelungen ist. Sekundäre Anämien finden sich außer nach Blutverlusten jeder Art bei allen Krankheiten, die den Organismus stark angreifen, besonders nach Infektionskrankheiten, hauptsächlich Tuberkulose, Syphilis, Typhus, ferner bei malignen Tumoren, Darmschmarotzern, Diabetes, Leberzirrhose und Nephritis.

Die therapeutische Beeinflussung dieser Art von Blutarmut besteht natürlich zur Hauptsache in der Behandlung der primären, anämisierenden Organerkrankungen; doch kommen wir auch hier sehr häufig in die Lage, die Anämie als solche zu behandeln, schon um sie schneller zu beseitigen. Bei den primären Anämien dagegen, deren Ätiologie und Genese uns noch unbekannt ist, ist die kausale Therapie vor ein weit schwierigeres Problem gestellt. Man rechnet zu dieser Klasse die Chlorose, die einfache chronische Anämie und die perniziöse Anämie. Da gerade hier der hervorragende therapeutische Nutzen des Arsens von den maßgebenden Forschern anerkannt ist (Naegeli, Grawitz, Lazarus, von Noorden, Krehl, Lenhartz, Hirschfeldt), sollen die genannten Erkrankungen, bezüglich ihres Blutbefundes kurz charakterisiert werden.

Einen von den eigentlichen Anämien zu trennenden Krankheitsbegriff stellt die Chlorose dar. Sie findet sich fast ausschließlich beim weiblichen Geschlecht um die Pubertätszeit herum und weist eine scharf umrissene Semiotik auf. Das Hauptsymptom der Chlorose ist die Verarmung des Blutes an Blutfarbstoff, an Hämoglobin. Die Zahl der roten Blutkörperchen hält sich in normalen Grenzen, oder bleibt nur wenig hinter der Norm zurück. In selteneren Fällen ist sie stärker vermindert. Dagegen zeigen die einzelnen Erythrocyten Anomalien ihres Tinktionsvermögens und ihrer Form. Infolge der Farbstoffverminderung sehen sie blaß und farblos aus, und zwar ist die Farbstoffeinbuße eine ungleichmäßige, insofern die Hämoglobinverarmung an den einzelnen roten Zellen verschieden stark ausgeprägt ist. Die morphologischen Veränderungen pflegen im allgemeinen wenig ausgesprochen zu sein. Trotzdem findet man in schweren Fällen reichlich Anisocytose und Poikilocytose, infolge davon auch Volumenveränderungen der Blutkörperchen. Kernhaltige Rote gehören nicht zum Bilde der Chlorose, lassen sich aber in einer Anzahl von Fällen nachweisen und zeigen immer eine erhebliche Schwere der Erkrankung an. Die Zahl der Leukocyten und das gegenseitige Verhältnis ihrer Arten ist für die Krankheit nicht charakteristisch. Außer geringen Schwankungen gegen die Norm zeigen nur die eosinophilen Leukocyten mit einiger Regelmäßigkeit schwache Vermehrung. Die Zahl der Blutplättchen ist nach Muir vermehrt. Der Wassergehalt des Serums ist wohl im wesentlichen normal, doch zeigt der chlorotische Organismus gelegentlich Neigung zu Wasserretention und zur Vermehrung der Gesamtblutmenge. Breuner beobachtete bei Anämie und Chlorose eine Erhöhung der antitryptischen Kraft des Blutserums bei Bestimmung mit Brieger-Trebingscher Methode. Außer den Symptomen von seiten des Blutes finden sich bei Chlorotischen besonders starke nervöse Störungen. Auffallend ist oft das gute Fettpolster, das diese Kranken meist besitzen.

Über die Ursache und das Wesen der Chlorose sind wir vollständig

im Unklaren. Pathologisch-anatomische Veränderungen sind wenig bekannt. Virchow hat als Substrat eine Hypoplasie von Herz- und Gefäßsystem angenommen. Das Vorkommen der Erkrankung bei jeder Art der Lebensführung widerlegt wohl ihre Abhängigkeit von ungünstigen Verhältnissen bezüglich Hygiene und Ernährung. Als ätiologisches Moment hat man familiäre Disposition und Störungen im Zusammenarbeiten der Drüsen mit innerer Sekretion (ovarielle Einflüsse?) in den Kreis der Erwägungen gezogen. Da sich an den Erythrocyten keine stärkeren Destruktionsformen zeigen, handelt es sich wohl nicht um einen vermehrten Untergang, sondern um eine mangelhafte Neubildung der roten Scheiben an den Blutbildungsstätten.

Eine zweite weniger scharf begrenzte Gruppe stellt die einfache chronische Anämie dar. Sie hat sich in der überwiegenden Mehrzahl ihres Auftretens durch die fortschreitende ätiologische Forschung als sekundäre Anämie erweisen lassen. Trotzdem hat sich in einer Reihe von Fällen eine Abhängigkeit der Anämie von Organschädigungen nicht auffinden lassen, so daß die Aufstellung des Krankheitsbegriffes der chronischen, idiopathischen Anämie vorderhand noch zurecht bestehen bleiben kann. Sie unterscheidet sich bezüglich ihres Blutbefundes von der sekundären in nichts anderem, als daß uns die auslösenden Ursachen bei ihr nicht bekannt sind. Charakteristisch ist die gleichmäßige Herabsetzung von Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt in der Raumeinheit gegen die Norm. Gleichzeitig zeigen sich dabei chemische und physikalische Veränderungen des Blutes, Verringerung von spezifischem Gewicht, Eiweißgehalt, Trockenrückstand bei steigendem Wassergehalt. Nach den Beobachtungen relativer Blutleere der Organe auf dem Sektionstisch lag es nahe, daß auch die Gesamtmenge des Blutes vermindert sei, wie sich auch durch die Methoden von Zuntz und Morawitz erweisen ließ; doch kann dabei auch eine veränderte Verteilung des Blutes im Spiele sein. An den Erythrocyten finden sich morphologische Veränderungen im Sinne von Anisocytose, Poikilocytose, Polychromatophilie, bei starker Blutregeneration kernhaltige Rote vom Typus der Normoblasten. Das Verhalten der Leukocyten ist inkonstant, als ein prognostisch günstiges Zeichen wird eine erhöhte Leukocytenzahl angesehen, ebenso Vermehrung der eosinophilen Leukocyten als Symptom erhöhter Reizung der Blutbildung.

Die dritte und schwerste Form der Anämien ist die perniziöse Anämie, die ebenfalls keine einheitliche Krankheit darstellt, sondern nur einen Symptomenkomplex bedeutet. Wir verstehen darunter nicht die sekundäre Anaemia gravis, wie sie sich aus eruierbaren Ursachen entwickelt, als die besonders Syphilis, Tuberkulose, maligne Tumoren, Blutgifte zu nennen sind, und bei der die kausale Therapie die einzig rationelle ist,

sondern die essentielle perniziöse Anämie im Sinne Biermers. Auch hier wird die fortschreitende ätiologische Forschung die Zahl dieser „kryptogenetischen" Anämien einschränken. Vorderhand verstehen wir unter der essentiellen perniziösen Anämie einen Zustand schwerer Veränderung des Blutes, bei dem sich ein klinisch und pathologisch-anatomisch befriedigendes Substrat bisher nicht hat auffinden lassen. Man hat die verderbliche Wirkung eines unbekannten Giftes auf das erythropoetische System angenommen, angeborene Schwäche desselben, oder Resistenzverminderung der zelligen Elemente des Blutes, besonders der Erythrocyten („fragilité globulaire").

Fundamentale Unterschiede zeigt das Blutbild bei dieser Form der Anämie gegenüber den anderen. Das Maßgebende ist die Erhöhung des Färbeindex, das heißt eine weit stärkere Verminderung der Erythrocytenzahl, als es der Verringerung des Hämoglobingehalts entspricht, so daß das einzelne rote Blutkörperchen einen übergroßen Gehalt an Blutfarbstoff aufweist. Unter den an Zahl exzessiv verminderten roten Scheiben findet man sehr stark ausgeprägte Anisocytose und Poikilocytose, welche Destruktionsformen darstellen. Nicht unbedingt notwendig aber doch ziemlich regelmäßig ist das Auftreten von kernhaltigen Roten. Was das Verhalten der weißen Blutzellen betrifft, so scheint Hypoleukocytose mit relativer Lymphocytose in der Mehrzahl der Fälle vorhanden zu sein. Die Zahl der Blutplättchen ist stark reduziert. Während nun bei der sekundären Anaemia gravis der Trockenrückstand des Blutes recht erheblich vermindert ist, soll dies gerade bei der essentiellen perniziösen Anämie nicht der Fall sein (Grawitz), ebenso wie auch der Wassergehalt des Serums nicht vermehrt ist (Hammerschlag). Die Reduktion der Gesamtblutmenge darf wohl als sichergestellt betrachtet werden.

In der medikamentösen Behandlung anämischer Zustände aller Art spielte nun seit langem das Eisen eine große Rolle. Durch die Entdeckung Menghinis 1746, daß sich dieser Körper als wichtiger und charakteristischer Bestandteil im Blut findet, gewann der auf roher Empirie begründete Gebrauch desselben eine wissenschaftliche Grundlage. Durch die Annahme, daß der Organismus das ihm zur Hämoglobinbildung fehlende Eisen durch medikamentöse Zuführung erhalte, und durch die resultierende Verbesserung des Blutbildes bezüglich Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl schien die Frage der Eisenwirkung befriedigend gelöst zu sein. Bald aber entspann sich ein langer Streit über den Grad und die Art seiner Wirkung. Man bestritt seine Wirksamkeit überhaupt und erklärte, die konstatierte Blutverbesserung als vorgetäuscht durch Konzentrationsänderungen des Blutes. Ein anderer, weit gewichtigerer Einwand gegen die Eisentherapie erstand dadurch, daß in allen pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln sich eine genügende Menge Eisen findet, um den Bedarf

des Organismus für Wachstum und Abnützung besonders bei gemischter Kost ausreichend zu decken. Außerdem besitzt wohl der Organismus selbst bei anämischen Zuständen einen vollkommen genügenden Eisenvorrat, der in Form von Hämosiderin in der Leber und den anderen parenchymatösen Organen in großer Menge abgelagert ist. Dementsprechend hat man auch Anämien schwerster Art ohne irgendwelche medikamentöse Fe-Zuführung durch andere therapeutische Maßnahmen wieder zu ganz normaler Blutbeschaffenheit gebracht. Die Frage, ob das dem Körper zugeführte Eisen überhaupt resorbiert werde, wurde durch die Untersuchungen Quinckes, Hochhaus' und anderer dahin beantwortet, daß es tatsächlich im oberen Dünndarm resorbiert und in den unteren Darmabschnitten wieder ausgeschieden wird. Gottlieb wies nach, daß auch subkutan injizierte Fe-Verbindungen nicht durch den Harn, sondern ausschließlich durch den Darm ausgeschieden werden. Gestützt durch die analytischen Arbeiten Abderhaldens erklären heute die meisten Kliniker, die therapeutische Wirksamkeit des Eisens im Sinne eines Reizmittels für die blutbildenden Organe. Aporti schließt aus seinen Untersuchungen, daß durch das Eisen nur eine vermehrte Hämoglobinbildung erfolge, während sich eine Steigerung der Zellbildung durch das Arsen erreichen lasse. Die günstige Beeinflussung anämischer Zustände durch Arsen besonders der primären Anämien ist nunmehr überall anerkannt. In der Therapie der Chlorose dagegen konkurriert mit ihm immer noch das Eisen.

Bei kaum einer anderen pharmakologisch wirksamen Substanz scheint die toxische Wirkung der therapeutischen so direkt entgegengesetzt zu sein, wie beim Arsen. Daher muß streng unterschieden werden zwischen toxischer und therapeutischer Arsenwirkung. Dies ist nun um so schwerer, als hier die vergiftenden Dosen sehr nahe bei Heilenden liegen, andererseits auch, wie wir besonders bei der Wirkung des Arsens auf das Blut sehen werden, heilende und schädigende Wirkung nebeneinander herlaufen. Demnach läßt sich auch aus der experimentellen Arsenvergiftung das Verständnis der pharmakologischen Wirkungsweise nicht ohne weiteres ableiten.

Wie wir durch Bertrand wissen, findet sich das Arsen als integrierender Bestandteil in allen lebenden Zellen. Zellen, die durch Einbringung in Arsenlösungen stark vergiftet sind, sterben nach einiger Zeit ab, ohne daß bis jetzt eine Bindung des As an die Zellbestandteile erkennbar war. Eine Verbindung mit dem Zelleiweiß findet, wie wir später sehen werden, jedenfalls nicht statt. Es ist nicht bekannt, ob es sich bei dem erfolgenden Zelltod um eine katalytische Hemmung von Lebensvorgängen handelt, oder ob irgendein im Zelleib vorhandener lebenswichtiger Stoff durch das Arsen chemisch gebunden wird, wodurch der Zelltod dann eintreten

muß. Auf die gewöhnlichen Fermente der Verdauung, Pepsin, Trypsin, Erepsin bleibt das Arsen ohne erkennbare Wirkung (Schäfer und Böhme). Dagegen soll nach neueren Untersuchungen über Autolyse bei Arsenzusatz ein deutlicher hemmender katalytischer Effekt auf die autolytischen Fermente in der ersten Phase zu bemerken sein. Nach Salkowsky besteht nämlich die nach dem Tode erfolgende Selbstverdauung der Organe in einem postmortalen Eiweißabbau (Autolyse), der durch die das Leben der Zelle überdauernde Tätigkeit eines intrazellulären Ferments erklärt wird. Die arsenige Säure soll nun nach Hess und Sachs, selbst in Spuren durch Wirkung auf das proteolytische Ferment die Selbstverdauung im Anfang hemmen, die Zelle und ihr Eiweiß aber nicht schädigen. Wenn die fermenthemmende Wirkung des Arsens später nachläßt, geht die Proteolyse ungehindert weiter. Ebenso hemmt ja auch das als Eiweißsparer geltende Chinin die Autolyse in vitro.

Die experimentelle Arsenvergiftung an Tieren zeigt vor allem toxische Wirkungen auf Verdauungstraktus, Blutkreislauf und Zentralnervensystem. Die ersten Erscheinungen nach vergiftenden Dosen, die per os, subkutan oder intravenös einverleibt werden, dokumentieren sich als Anzeichen einer schweren Alteration und Schädigung des Intestinaltraktus. Es stellen sich heftige Schmerzen ein, bald darauf Erbrechen und starke Durchfälle, die choleraähnlich flüssig, oder schleimig blutig sein können. Beim Menschen zeigen sich bei toxischen Arsendosen zunächst eigentümliche Empfindungen in Magen und Ösophagus, vermehrte Salivation, Durstgefühl und grauweißer Zungenbelag, Abnahme des Appetits, Lividität, Nekrosen und Blutungen des Zahnfleisches, Verdauungsstörungen, Nausea, Erbrechen, Flatulenz, starke Leibschmerzen und diarrhoische Stühle. In engem Zusammenhang scheinen diese Erscheinungen mit den Wirkungen des Arsens auf den Gefäßtonus zu stehen. Ebenso wie Antimon und gewisse Metallsalze, ferner die durch Einwirkung gewisser Bakterien erzeugte sehr giftige Base Sepsin, zeigt auch Arsen eine giftige Einwirkung auf die Gefäßwände im Sinne einer Gefäßerweiterung, die sich nicht nur auf die kleinen Arterien, sondern besonders auch auf die Kapillaren erstreckt und zwar am stärksten im Gefäßgebiet des Splanchnikus. Der Angriffspunkt des Giftes ist ein peripherer, da die Erregbarkeit des Splanchnikus durch den elektrischen Strom bei der sich entwickelnden Blutdrucksenkung immer noch mehr abnimmt. Durch eine völlige Lähmung der Kapillaren des Mesenteriums kommt es zu einer venösen Überfüllung desselben aus den zugehörigen Venen und zu starker fibrinös-flüssiger Transsudation in den Darm. Winiwarter beobachtete nach Injektion von Arsen in parenchymatöse Organe ein auffälliges Ansteigen der Körpertemperatur, eine Erscheinung, die sich durch die aus der Ansammlung des Körperblutes im Splanchnikusgefäßgebiet resultierende Verminderung

der Wärmeabgabe befriedigend erklären läßt. Eine weitere Folge der Kapillarlähmung ist das Sinken des arteriellen Blutdruckes, kleiner schlechter Puls durch die mangelhafte Füllung des übrigen Blutkreislaufes, Kollaps und Exitus. Bei der Autopsie findet sich maximale Hyperämie des Darms, die Magendarmschleimhaut ist fleckig gerötet und gedunsen, damit verbunden kleine Hämorrhagien in den Darm. Der Darminhalt ist wässerig-blutig, zuweilen mit Schleimhautfetzen untermischt. Die mikroskopische Untersuchung ergibt Epitheldefekte in den fleckigen Partien, in der noch erhaltenen Mukosa trübe Schwellung und fettige Degeneration. Das interstitielle Gewebe ist mit granulierten Zellen ausgefüllt. Trotzdem diese Erscheinungen sehr an die Schädigungen des Magendarmkanals durch Ätzgifte erinnern, kann es sich bei der Arsenvergiftung nicht um eine rein lokale Wirkung des Giftes auf die Schleimhaut handeln, denn Arsen gibt mit den Proteinen keine chemische Verbindungen, wie z. B. die Schwermetalle mit den Albuminaten. Außerdem zeigen sich diese Magendarmerscheinungen ebenso wie bei der Zuführung per os bei der subkutanen Applikation toxischer Giftmengen. Dabei tritt eine Reizwirkung an der Injektionsstelle in geringem Maße hervor. Allerdings ist zur Erzeugung dieser Fernwirkung eine etwas größere subkutane Dosis nötig. Es muß demnach die Magendarmschädigung nicht als lokale, sondern als spezifische Arsenwirkung angesprochen werden. Wie bei den Ätzgiften wird auch hier eine kleine Menge Arsen wieder in den Darm ausgeschieden, jedoch erst nach längerer Latenzperiode. Man stellt sich vor, daß durch die Wiederausscheidung im Verein mit der durch die Blutstagnation zustande kommenden Gewebsdehnung die Darmschleimhaut so geschädigt wird, daß sie der Einwirkung von Bakterien, Bakterienprodukten und Verdauungsfermenten nicht mehr standhalten kann. Durch die „toxische Autolyse" erfolgt eine rasche Zerstörung und Geschwürbildung. Damit stimmt auch überein, daß gegenüber dem bakterien- und fäulnisfreien Dünndarm die Nekrosen im Gebiete des Dickdarms bedeutend ausgedehnter und stärker sind (Cloetta).

Die Beteiligung des Zentralnervensystems an den Vergiftungserscheinungen zeigt sich zunächst in Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Abnahme von Sensibilität und Muskelkraft, dann in Bewußtlosigkeit und Lähmung lebenswichtiger Zentren in der Medulla oblongata. Diese Erscheinungen sind zum größten Teil erst die Folge der Blutansammlung in den Mesenterialgefäßen und der dadurch erzeugten Gehirnanämie. Im Versuche am Frosch, bei dem das Blut durch physiologische NaCl-Lösung ersetzt ist („Salzfrosch"), zeigt sich, daß das Arsen auch eine direkte Wirkung auf die Gehirnsubstanz besitzt. Das Zentralnervensystem des Frosches, das gegen Gehirnanämie stundenlang resistent bleibt, zeigt bei der Arsenvergiftung allmählich eine absteigende Paralyse

von Gehirn und Rückenmark. Warmblüter dagegen, die gegen die Gehirnanämie so außerordentlich empfindlich sind, sterben an der Kapillarlähmung des Mesenterialtraktus, der schweren Gastroenteritis und dem konsekutiven Kollaps lange bevor das Arsen eine Wirkung auf das Zentralnervensystem ausüben kann.

Am peripheren Nervensystem erzeugen toxische Arsendosen, besonders bei der chronischen Intoxikation, das der Alkoholneuritis ähnliche Bild der Arsenpolyneuritis, die sich in Parästhesien und Paresen kund gibt. Auch hier wird es sich um Schädigungen infolge der Kapillarlähmungen handeln. Im interstitiellen Gewebe findet sich Hyperämie, Zellenbildung und Leukocytenwanderung. Die mechanische Schädigung der Nervenfasern durch Druck führt zur Degeneration derselben, so daß demnach auch hier eine direkte Wirkung des Arsens nicht stattfindet.

Die Symptome der Arsenvergiftung von seiten des Herzens zeigen sich in Insuffizienzerscheinungen: Verschlechterung der Herzaktion, niedriger Blutdruck und schwacher, schlechter Puls. Sie lassen sich aus der Blutansammlung im Splanchnikusgebiet und der Anämie des übrigen Gefäßsystems verstehen. Vielleicht handelt es sich dabei außerdem auch um Störungen des Herzmuskelstoffwechsels wie bei der Phosphorvergiftung.

Bei der chronischen Arsenvergiftung erstreckt sich die Kapillarlähmung nicht nur auf die Mukosa des Darms, sondern auch auf die anderen Schleimhäute, Konjunktiva, Mund- und Nasenschleimhäute, wo sich dann Reiz- und Degenerationszustände zeigen können. Die Entstehung von Zungenbelag mit wundem Grunde, Lividität, Ulzerationen und Hämorrhagien der Mundschleimhaut dürfte wohl in ähnlicher Weise zu erklären sein, wie die geschwürigen Prozesse im Darm.

An der äußeren Haut findet man erhöhte Aktivität ihrer Zellen. Sie neigt zu Hyperkeratosen, Talgdrüsenentzündungen, vesikulösen und papulösen Effloreszenzen, zu scharlach- und masernähnlichen Exanthemen. Die sogenannte Arsenmelanose, eine braune Pigmentation der Haut bei chronischer Arsenintoxikation, wird so erklärt, daß man einen gesteigerten Zerfall von Erythrocyten und eine konsekutive Ablagerung ihrer Farbstoffderivate in die Zellen der Haut annimmt. Nach Bettmann ist dabei das Wesentliche die Resistenzverminderung der Erythrocyten durch toxische Arsengaben, insofern die roten Blutzellen leichter zerfallen und das freigewordene Hämoglobin als eisenhaltiges Pigment in das rete Malpighi abgelagert wird. Nach anderen ist die Hautpigmentation die Folge einer chronischen Hautreizung. In der Tat wird ja ein kleiner Teil des Giftes durch die Haut ausgeschieden. Beim Frosch ergibt das Arsen eine Erweichung und Schrumpfung der Hautepithelzellen, so daß sich die Haut abschilfert. Beim Menschen hat man Arsen in den Epithelzellen der Kutis

und in den Haaren nachgewiesen. Sicheres läßt sich über diesen Punkt bei unserer mangelhaften Kenntnis der Hautphysiologie nicht sagen.

Die therapeutische Wirksamkeit des Arsens zeigt sich nach verschiedenen Richtungen. Ganz absehen wollen wir hier von seiner in den letzten Jahren so lebhaft diskutierten ätiotropen Wirkung, seiner Verwendbarkeit zur Bekämpfung von Trypanosomiasis, Spirochätenerkrankungen, speziell Lues und Rekurrens, und malignen Tumoren. Bis zu welchem Grade bei dem Heileffekt des Arsens auf Hautaffektionen Kapillarwirkungen eine Rolle spielen, ist noch wenig bekannt; ebenso fehlt uns für seinen Nutzen bei Neuralgien, Neurosen, Chorea, Asthma nervosum, der ja klinisch feststeht, vorläufig jede Erklärung. Besser bekannt ist seine Wirksamkeit auf Stoffwechsel und Blutbildung.

In therapeutischen Dosen wirkt Arsen zweifellos befördernd auf den Stoffansatz. In gewissen Fällen von Ernährungsstörungen läßt sich dadurch Fettansatz erzielen, d. h. ein Überwiegen der Assimilationsvorgänge gegenüber den Dissimilationsvorgängen. Das beweisen auch die Versuche am Kaninchen und an anderen Tieren (Gies), bei denen sich durch Verfütterung arseniger Säure gegenüber den Kontrolltieren Fettansatz und Knochenwachstum, besonders der Kortikalis und der Epiphysen, erzielen ließ. Man stellte sich diese Wirkung als Oxydationshemmung, als Veränderung des Zellstoffwechsels vor, ebenso wie die Wirkung des Phosphors, nur viel weniger akut. Nach der Binzschen Theorie sollte die arsenige Säure im Körper zu Arsensäure, und diese wieder zu arseniger Säure umgewandelt werden; ebenso wie bei Gegenwart von Organbreien in vitro werde bei dieser dauernden und reversiblen Umwandlung von arseniger Säure in Arsensäure im Organismus „atomistischer Sauerstoff mobilisiert". von Noordens und Cloettas Blut- und Stoffwechseluntersuchungen haben aber ergeben, daß es sich bei der Arsenwirkung um eine Eiweißeinsparung und Fettzunahme handelt, ohne Verringerung der Oxydationsenergie der Zellen, wie aus dem respiratorischen Quotient erhellt. Cloetta stellte bei seinen Studien über den mästenden Einfluß des Arsens bei Tieren fest, daß es sich dabei nicht lediglich um eine Fettanhäufung handele, sondern um eine eigentliche Zellmast, d. h. um eine direkte Beeinflussung des Zellplasmas.

Entgegengesetzt dieser Wirkung kleiner Arsenmengen, die Wachstum und Ansatz befördern, erzeugen größere, bereits toxisch wirkende Dosen Körpergewichtsabnahme und gesteigerten Eiweiß- und Zellzerfall, der sich durch gesteigerte Ausscheidung von Stickstoff, speziell Ammoniak, von Sulphaten und Phosphaten im Harn dokumentiert. Die Funktionen des Organismus werden gehemmt, der Glykogengehalt der Muskeln ist vermindert, die Leber verliert die Fähigkeit Glykogen zu bilden; die Milchsäurebildung ist gesteigert, die Blutalkaleszenz infolgedessen herabgesetzt.

Schließlich kann sich besonders bei der chronischen Arsenvergiftung eine richtige Kachexie entwickeln. Es ist wohl möglich, daß diese beiden einander entgegengesetzten Wirkungen von Ansatz und Abbau nebeneinander laufen, so daß je nach der Stärke der Arsendosis und der Empfindlichkeit der einzelnen Zellen der eine oder der andere Prozeß überwiegt. Auch bei den Pflanzen zeigt sich ein stärkerer Empfindlichkeitsunterschied gegenüber dem Arsen. Während manche Schimmelpilze bei As-Anwesenheit gut gedeihen, so daß man z. B. das Wachstum des Penicillium brevicaule direkt zum Nachweis kleinster, mit anderen Methoden nicht darstellbarer Arsenmengen benützt hat, sind andere, besonders chlorophyllhaltige Pflanzen gegen Arsen sehr empfindlich.

Auch auf die Peristaltik haben kleine, therapeutische Mengen des Medikaments einen belebenden Einfluß, der günstige Effekt besteht in der öfteren Entleerung nicht diarrhoischer Stühle, in subjektivem Wohl- und Wärmegefühl, eine Art Wohlbehagen, wie man es nach der Aufnahme kleiner Alkoholmengen empfindet.

Am meisten ist von der Wirkung des Arsens auf die blutbereitenden Organe, die uns hier besonders interessiert, Gebrauch gemacht worden. Daß es bei anämischen Zuständen in der Tat einen günstigen Einfluß auf das Blutbild ausübt, ist durch die klinische Empirie längst festgestellt worden. Seitdem es Byrom Bramwell 1877 in die Therapie eingeführt hat, wird es von den maßgebenden Autoren besonders bei der perniziösen Anämie geradezu als Spezifikum angesehen, durch das sich nicht nur eine Besserung des Blutbildes, sondern auch des ganzen Symptomenkomplexes erreichen läßt. Insbesondere verschwinden die Destruktionsformen der roten Blutkörperchen, Poikilocyten und Megalocyten aus dem zirkulierenden Blut; ebenso soll sich durch Arsendarreichung der Ausbruch eines Rezidives verhindern lassen, so daß Laache sagt: „Man hat mit der Solutio arsenicalis Fowleri die Krankheit buchstäblich in der Hand.“ Wie weit dabei die sich bei der perniziösen Anämie auch ohne medikamentöse Beeinflussung vollziehenden Blutkrisen eine Rolle spielen, ist schwer zu beurteilen. Auch bei der einfachen chronischen Anämie und der Chlorose wird das Arsen als vortreffliches Heilmittel empfohlen und zwar bei der Chlorose besonders dann, wenn der Erfolg bei der Eisenmedikation ausbleibt (von Noorden u. a.). Von anderer Seite wurde dagegen eine Wirksamkeit des Arsens auf die Blutbereitung überhaupt in Abrede gestellt. Silbermann und Podwyssotzky beobachteten dabei gesteigertes Zugrundegehen von Erythrocyten, Stierlin berichtet über die direkt deletäre Wirkung des Arsens auf das Blutgewebe. Diese sich so widersprechenden Erfahrungen hat Bettmann unserem Verständnis näher gebracht. Denn nirgends zeigt sich so auffallend wie bei dem Effekt des Arsens auf das Blut der direkte Gegensatz therapeutischer und toxischer Dosen. Daß

diese beiden relativ nahe beieinander liegen, haben wir bereits eingangs erwähnt. Die klinische Empirie hat das Arsen als unser brauchbarstes Mittel bei der Behandlung schwerer Anämien dargetan, weshalb man einen direkten Einfluß desselben auf die blutbildenden Organe, speziell das Knochenmark angenommen hat. Es fehlte auch nicht an Versuchen, diese Vorstellung zu erklären. Litten beobachtete während der Besserung schwerer Anämien nach Arsengaben Steigerung der polynukleären Leukocyten im Blut und folgerte daraus eine Steigerung der Leukocytenbildung und eine Steigerung der myelogenen Funktion des Knochenmarks. Birch-Hirschfeldt und in ähnlicher Weise Stockmann, erklärten den Erfolg des Arsens als spezifische Wirkung auf eine hypothetische, die Blutkörperchen schädigende Noxe, vielleicht parasitärer Art. Eine direkte Einwirkung toxischer Arsengaben auf das Blut ließ sich nicht erweisen. Da das Gift mit den Albuminaten keine Verbindung eingeht, findet auch im Blut, ebenso wie an anderen Applikationsstellen eine Ätzwirkung nicht statt (Lewin, Schmiedeberg, Mittenzweig); auch keine Hämolyse mit Hämoglobinurie und Ikterus. Auch kommt es nicht zu Reduktion und Oxydation von Arsenverbindungen im Blut (Bing, Schulz, Dogiel). Nun erstreckten sich die Untersuchungen Bettmanns über die Wirkungsweise des Arsens auf Blut und Knochenmark des Kaninchens nur auf die Einwirkung vergiftender Dosen. Doch läßt sich aus dem Einfluß der chronischen Intoxikation mit kleinen Mengen im Beginn der Vergiftung der Effekt therapeutischer Dosen bis zu einem gewissen Grade verstehen. Einige Stunden nach Injektion schwach toxischer Mengen arseniger Säure zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Erythrocytenzahl, d. h. eine Zunahme der zirkulierenden Blutkörperchenmenge, verbunden damit eine Erhöhung des Hämoglobingehalts. Bald aber sank unter dem Einfluß der subakuten, weiterschreitenden Vergiftung die Zahl der roten Scheiben dauernd. Ihre zeitweilige Vermehrung kann nun nicht als Folge eines erhöhten Blutdruckes angesehen zu werden, denn Arsen wirkt nach den Arbeiten von Dogiel, Böhm, Unterberger, Pistorius im Sinne einer schwachen Blutdruckerniedrigung, was ja auch bei seiner Eigenschaft als kapillarlähmendes Gift ohne weiteres verständlich ist. Eine deutliche Einwirkung auf die Leukocytenzahl ließ sich nicht feststellen, nur das gegenseitige prozentuale Verhältnis der einzelnen Formen der weißen Zellen verschob sich im Sinne einer schwachen Zunahme der Lymphocyten auf Kosten der polynukleären Leukocyten. Auch nach den Untersuchungen Schwärs haben therapeutische Arsendosen keinen Einfluß auf die Gesamtleukocytenzahl; in einzelnen Fällen fand er Vermehrung der Eosinophilen, in anderen eine solche der Lymphocyten und zwar auf Kosten polynukleärer Neutrophilen. Eine Steigerung der Eosinophilen scheint sich überhaupt bei starker Blutregeneration mit einer gewissen

Regelmäßigkeit einzustellen. Die Erythrocytenzahl sank im weiteren Verlauf der subakuten Vergiftung noch weiter ab, kernhaltige Rote erschienen im zirkulierenden Blut; die Resistenz der Weißen und Roten war vermindert, ihre Isotonie für Salzlösungen erhöht. Die im Anschluß an die Arseninjektion auftretende Vermehrung der roten Blutkörperchen, womit auch die relative Zahl der eosinophilen Leukocyten wuchs, erklärt Bettmann durch einen Neueintritt von Blutzellen in die Zirkulation als Folge einer Ausschwemmung derselben aus dem Knochenmark. Während bei den verwandten Giftmengen im allgemeinen die mittlere Resistenz der Erythrocyten sank, zeigten doch einzelne rote Scheiben eine abnorme große Resistenz.

Am Knochenmark dokumentierte sich der Einfluß der Vergiftung nach zwei Richtungen: einmal in progressiven Veränderungen, Hyperämie von Rinde und Innenmark, Ansammlung von kernhaltigen Roten und ihren Umwandlungsformen zu Erythrocyten, ferner in Knochenmarkszellenproliferation, gleichzeitig aber auch in regressiven Veränderungen, Degenerationserscheinungen und Untergang von Blutelementen. Je größer die Giftmengen waren, desto mehr traten die regressiven Veränderungen in den Vordergrund; daß die progressiven Erscheinungen am Knochenmark nicht lediglich eine kompensatorische Reaktion auf den schädigenden Vergiftungseinfluß sind, läßt sich wohl dadurch erweisen, daß sich besonders bei kleinen Dosen eine bemerkenswerte und auffallend frühe Anhäufung von kernhaltigen roten Blutkörperchen im Marke einstellt, zu einer Zeit, wo die allgemeine Schädigung noch gering und wenig ausgesprochen ist.

Es besteht demnach die Wirkung des Arsens auf die Blutbildung aus zwei einander entgegengesetzten Komponenten; einerseits in einem direkten formativen Reiz auf das Knochenmark im Sinne einer Anregung zur Vermehrung der Blutelemente; andererseits in einer Resistenzverminderung der Blutzellen, infolge davon gesteigerter Zerfall derselben. Während die letztere Wirkungsweise des Arsens bei toxischen Dosen stark überwiegt, zeigt sich bei kleinen therapeutischen Gaben eine erhöhte Ausschwemmung von Erythrocyten aus dem Knochenmark, eine Erhöhung ihrer Zahl und des Hämoglobingehalts des Blutes, weiter, als nicht zu unterschätzender Faktor das Auftreten von besonders resistenten roten Blutkörperchen. Falls bei kleinen therapeutischen Dosen die schädigende Komponente überhaupt zur Wirkung gelangt, wird sie sicherlich durch die progressiven Veränderungen übertroffen, so daß auf die Dauer eine Verbesserung der Blutbeschaffenheit resultieren muß, wie sie uns die Erfahrung der Klinik bestätigt.

Noch zwei Eigenschaften des Arsens sind geeignet, zum Verständnis seiner günstigen Wirkung auf das Blut beizutragen. Wir erwähnten schon

eingangs die Erhöhung der antitryptischen Kraft des Blutserums bei Anämie und Chlorose. Nach Breuner zeigt sich nach therapeutischen Arsengaben außer der Besserung der subjektiven Beschwerden und des Blutbildes ein deutliches Sinken des antitryptischen Titers des Serums.

Gunn und Feltham beobachteten antihämolytische Wirkung des Arsens, insofern stark verdünnte Lösungen arseniger Säure die Fähigkeit haben, die Erythrocyten gegen die hämolytische Tätigkeit hypisotonischer Salzlösungen in vitro zu schützen. Sie erklären den günstigen Effekt des Arsens bei Blutkrankheiten mit der Annahme, daß es auch in vivo die roten Blutzellen vor physiologischer und pathologischer Zerstörung schütze.

Schmiedeberg zieht die kapillarlähmende Wirkung des Arsens auch hier zur Erklärung seiner Blutwirkung heran; nach ihm erfolgt durch die Kapillarerweiterung auch des Knochenmarks dorthin eine vermehrte Zufuhr von Nährmaterial, wodurch hier ein formativer Reiz auf die Blutbildung ausgeübt wird.

Die Toleranz gegenüber dem Arsen weist im allgemeinen bei den einzelnen Menschen keine großen Unterschiede auf, ist jedoch abhängig von dem Gesundheitszustand und der Resistenz des Individuums. Therapeutische Dosen rechnet man von 0,0065 bis 0,032. Die Pharmakopoe hat für Acid. arsenicos. als Maximaldosen 0,005! pro dosi und 0,015! pro die festgesetzt. Jedenfalls wirken Dosen von 0,13—0,2 bereits schwer toxisch. Bei manchen Krankheiten soll sich eine erhöhte Toleranz für Arsen zeigen, z. B. gerade bei Anämie und Chlorose. Interessant sind die Mitteilungen über die sogenannte Arsengewöhnung! Man beobachtete, daß manche Menschen bei langsamem Ansteigen der Dosen Arsenmengen vertragen können, die als erste Gabe verabreicht schwer toxisch wirken würden. Es soll so nicht nur eine Steigerung der Toleranz, sondern auch ähnlich wie beim Morphin ein chronischer Arsenizismus zustande kommen, der bei der Entziehung unangenehme Abstinenzerscheinungen, ja selbst Kollaps und Exitus zur Folge haben könnte. Besonders in Steiermark scheint die Gewohnheit des Arsenikessens weit verbreitet zu sein. Diese Menschen nehmen das Mittel in dem Glauben, durch seinen Genuß gesünder, kräftiger und ausdauernder zu werden und vor Krankheit geschützt zu sein. Auch Frauen sollen dem Arsengenuß frönen, von dem sie Weichheit, Glätte und Glanz von Haut und Haaren, sowie blühendes Aussehen erwarten. Einen wichtigen Beitrag zur Frage und zum Verständnis von Arsen-Toleranz und -Gewöhnung hat Cloetta geliefert. Er stellte bei Versuchen an Hunden fest, daß bereits kleine Arsengaben von 1—2 Milligramm Magendarmerscheinungen und Durchfälle erzeugen, doch vermochte er die Versuchstiere nach längerer Zeit an Dosen von 20—30 mg zu gewöhnen. Bei einem Hund gelang es ihm, die Arsen-Toleranz so zu steigern, daß eine stomachale Zufuhr von 2600 mg schadlos vertragen

wurde. Als er bei demselben aber den sechzigsten Teil dieser Dosis subkutan injizierte, starb der Hund unter den typischen Symptom einer akuten Arsenvergiftung. Cloetta wies nach, daß diese bei Zuführung per os bestehende Immunität vorgetäuscht sei und ihren Grund in der allmählich erhöhten Widerstandsfähigkeit der Darmzellen habe, insofern, als durch Reizwirkung der arsenigen Säure die Zellmembranen des Darmepithels die Fähigkeit verlieren, Arsen durchtreten zu lassen, oder die Fähigkeit gewinnen, den As-Durchtritt zu verhindern, so daß also die stomachale Arsen-Toleranz auf einer mangelhaften Resorption beruht, während eine Gewöhnung bei subkutanen Injektionen nur in ganz geringen Grenzen möglich ist.

Außer vom Verdauungstraktus wird Arsen auch von Schleimhäuten, Wundflächen und von der äußeren Haut in reichlichem Maße resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt unabhängig von der Resorptionsart durch Harn und Kot, als organische Verbindung in Form von arsenhaltigen Basen. Auch ein Übergehen desselben in die Sekrete der Schweiß- und Milchdrüsen hat sich nachweisen lassen.

Wenn wir die Zahl der bei Anämien empfohlenen und benützten Arsenpräparate und ihre Anwendungsformen überblicken, so finden wir, daß daran kein Mangel vorhanden ist. Dagegen zeigt sich, daß ihnen allen zum Teil recht unangenehme Nachteile und Nebenwirkungen anhaften. Die Arsenmedikation ist an sich keine harmlose und für den Organismus ungefährliche. Es handelt sich um ein differentes Arzneimittel, bei dem die Gefahr eines Umschlages des pharmakologischen Effektes in einem toxikologischen um so größer ist, als die therapeutisch wirkenden Mengen sehr klein sind und recht nahe bei den toxischen liegen, und um so unangenehmer, als bereits vergiftend wirkende Dosen statt der erwarteten Besserung Blutbild und Zustand des Organismus mehr schädigen, als durch die Arsenbehandlung je genützt werden konnte. Fast allen Arsenpräparaten scheint eine Nebenwirkung gleichmäßig anzuhaften: die Alteration von Magen und Darm. Daneben haben die einzelnen in die Therapie eingeführten anorganischen und organischen Verbindungen des Mittels noch gelegentliche Nebenwirkungen, die unabhängig von der Wirkungsweise des Arsens sind, und die als spezifisch für die betreffende Verbindung angesprochen werden müssen.

Die alte Form der Arsenmedikation ist die der arsenigen Säure in Gestalt von Pillen (pilulae asiaticae) und der Solutio arsenicalis Fowleri (Liquor kali arsenicosi); sie enthält 1% As. Bei ihrer innerlichen Verabreichung treten besonders die Nebenwirkungen von seiten des Verdauungstraktus in den Vordergrund: Statt ihrer empfiehlt Hirschfeldt eine sterile und neutrale 1%ige Lösung von Natrium arsenicosum in steigenden Dosen von 0,6 bis 1,0 in leichten, bis 2,0 in schweren Fällen. Nach

8—14 Tagen geht man mit den Dosen wieder ebenso zurück. Während diese Form der Verabreichung bei der perniziösen Anämie relativ gut vertragen wird, hat man bei der Behandlung anämischer Zustände anderer Art wiederholt leichte Vergiftungserscheinungen auftreten sehen, die ein sofortiges Absetzen des Mittels erforderten. Außerdem entstehen bei nicht genauer Neutralisation leicht Abszesse und Beulen an der Injektionsstelle. Jetzt zieht man organische Arsenverbindungen vor, die den Vorteil größerer Ungiftigkeit bei erhaltener therapeutischer Wirksamkeit haben. Doch haftet ihnen der Nachteil an, daß ihre Wirkung eine weniger sichere ist, insofern als zur Freimachung der arsenigen Säure die Mithilfe des Organismus nötig ist, die eine sehr variable Größe darstellt (Schmiedeberg).

Natrium kakodylicum (dimethylarsensaures Na) beim Mann 0,1! pro dosi, 0,3—0,5! pro die; bei der Frau bis 0,4! pro die, hat keine ersichtlichen Vorteile gegen Natrium arsenicosum, erzeugt dagegen einen unangenehmen knoblauchähnlichen Geruch der Exspirationsluft.

Atoxyl ist außer bei Hautaffektionen und Syphilis besonders gegen Trypanosomen-Erkrankungen benutzt worden. Nach Blumenthal ist seine Giftigkeit 40mal geringer als bei der Solut. arsen. Fowleri. Atoxyl ist das Mononatriumsalz der Atoxylsäure (p-Amidophenylarsensäure) und wird nach Schild bei Blutkrankheiten in steigenden und fallenden Dosen von 0,02 bis 0,2 angewandt. Es ist auch zur intravenösen Injektion geeignet, wenn die subkutane Arsendarreichung nicht zum Ziele führt. Jedoch ist es schwer zu sterilisieren, da es sich beim Erhitzen leicht zersetzt. Beim Kaninchen findet sich nach Atoxyleinspritzung das Arsen hauptsächlich im Blut und in den Knochen, in Spuren auch in den Organen (Leber, Gehirn). Stern hält die dabei beobachtete Anregung zur Hyperleukocytose für eine spezifische Arsenwirkung. Nach Blumenthal und Jakoby besteht die Atoxylwirkung in einer katalytischen Mobilisierung derjenigen Funktionen des Organismus, die für die Resorption von Krankheitsstoffen von Bedeutung sind. Die Kasuistik ist bei diesem Mittel besonders reich an allen möglichen Nebenwirkungen und Intoxikationserscheinungen. Außer der Wirkung auf Magen und Darm, Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen und Hautausschlägen sind es besonders die öfters beobachteten Optikusatrophien und Erblindungen, die das Atoxyl in der therapeutischen Verwertung zurückgedrängt haben. Da bei der Arsenvergiftung Erblindungen nie beobachtet sind, handelt es sich dabei wohl um eine spezifische Atoxylgiftwirkung, die klinisch und pathologisch von der Arsenwirkung verschieden ist.

Die jetzt bei Blutkrankheiten am meisten gebrauchte Arsenverbindung ist das Arsazetin, ein Präparat Ehrlichs, das von Neisser in die Therapie eingeführt wurde. Es ist die Acethylverbindung des Atoxyls (Amido-

derivat der Phenylarsensäure). Es ist ungiftiger als das Atoxyl und zwar nach Zieler deshalb, weil es weniger zur Zersetzung neigt. Entsprechend der ätiotropen Wirkung der Arsensäure gegen Trypanosomiasis, Syphilis, Rekurrens, wurde es zunächst gegen diese Krankheiten angewandt, bald aber auch bei den übrigen Indikationen zur Arsenbehandlung, besonders bei Anämien. Neisser berichtete, daß die Störungen nach Arsazetinmedikationen im allgemeinen gering seien und in vorübergehender Schmerzhaftigkeit von Magen und Darm beständen, gelegentlich bei Frauen in Übelkeit und Erbrechen. Bald aber wurden Stimmen laut, die von bedenklichen und recht unerwünschten Nebenwirkungen bei Arsazetin berichten. Pflughöft beobachtete seinen schädlichen Einfluß auf Augen und Sehschärfe, Auftreten von verschwommenem Sehen und zentraler Skotomen für Rot und Grün. Reute sah Neuritis optika, Hammes und Iversen sogar Erblindung nach Arsazetin, Klemperer teilt Erbrechen, Übelkeit, Durchfälle und Fieber mit, Erscheinungen, die sich besonders bei Frauen unangenehm in den Vordergrund stellten. Heymann fand bei der Luesbehandlung mit Arsazetin in 23% der behandelten Fälle Intoxikationserscheinungen von seiten der Nieren, ebenso beobachtete Spiethoff als Reizwirkung der arsenigen Säure auf die Nieren Albuminurie und Cylindrurie. Borchers erlebte bei der Arsazetinbehandlung in allen Fällen bereits nach 0,4 des Mittels Nierenreizungen, oft Erbrechen, Durchfälle, Schwindelgefühl, Magenschmerzen, Mattigkeit, ja selbst Temperatursteigerungen und psychotische Zustände. In der Hälfte der Fälle mußte wegen der Gefahr der dauernden Schädigung des Nierenparenchyms die Therapie abgebrochen werden. — Während Atoxyl den Körper wieder unverändert verläßt, und die Ausscheidung so rasch vor sich geht, daß in 24 Stunden alles wieder ausgeschieden wird, wirkt Arsazetin langsamer; ein kleiner Teil desselben wird in Atoxyl verwandelt. Die bessere Speicherung im Organismus und die langsamere Ausscheidung hat es mit dem Arsenophenylglycin gemeinsam, das besonders gegen Trypanosomiasis angewandt wird.

Arsenglidin ist die Bindung des Arsens an Glidin, einen Pflanzen-Eiweißkörper, und wirkt durch die Abspaltung arseniger Säure, die durch den Magensaft sehr leicht, aber allmählich vor sich geht. Die Giftwirkung ist durch die verzögerte Resorption herabgesetzt, die Reizwirkung auf den Verdauungstraktus aber ebenso wie bei Verabreichung der arsenigen Säure vorhanden.

In Anbetracht dieser den bisher gebräuchlichen Arsenpräparaten anheftenden Mängel (das am meisten gebräuchliche Arsazetin hat außerdem eine auf die Dauer wenig angenehme Applikationsform in Gestalt der subkutanen Injektionen), kann die Frage, ob ein Bedürfnis nach einem neuen, von unangenehmen Nebenwirkungen freien Arsenpräparat besteht,

wohl bejaht werden. Die Anforderungen, die an ein solches gestellt werden müssen, sind außer guter und reiner Arsenwirkung gute Haltbarkeit, leichte Verträglichkeit und Resorption. Darüber kann natürlich kein Zweifel sein, daß zu große Dosen einer beliebigen Arsenverbindung immer toxisch wirken müssen. Ein Arsenpräparat, das unseren Anforderungen gerecht zu werden scheint, ist das von Emil Fischer dargestellte Elarson.

Nach Fischer und Klemperer handelt es sich dabei um eine neue Bindung der arsenigen Säure an einen Körper der Fettreihe; durch die Ableitung dieser neuen Klasse von lipoiden Arsenverbindungen von den hochmolekularen Fettsäuren steht Elarson den Fetten selbst recht nahe. In ähnlicher Weise, wie beim Sajodin das Jod an die Behenolsäure, eine hochmolekulare Fettsäure gebunden ist, handelt es sich bei Elarson um eine Arsenfettverbindung, und zwar um das Strontiumsalz der Chlorarsenbehenolsäure. Durch Erhitzen mit Arsentrichlorid und nachträgliche Behandlung mit Basen verwandelt sich die aus der Erukasäure durch Entziehung von 2 H-Atomen entstandene Behenolsäure ($C_{22}H_{40}O_2$) in eine Säure, die As und Cl organisch gebunden in äquivalenter Menge enthält. Am geeignetsten war zu therapeutischen Zwecken das Strontiumsalz dieser Arsenfettsäure; dabei scheint As und Cl an das C-Atom der ungesättigten Gruppe gebunden zu sein. Gegenüber anderen, besonders anorganischen Arsenverbindungen unterscheidet sich Elarson durch seine Unlöslichkeit in den üblichen Lösungsmitteln und besonders dadurch, daß durch den menschlichen Magensaft nur ein kleiner Teil des Strontiums abgespalten wird, während die lipoide Substanz des Elarson unverändert bleibt und so in den Dünndarm gelangt. Nach den Untersuchungen von Mehrings findet ja eine Resorption von Fetten im Magen nicht statt. Die experimentellen Untersuchungen Fischers ergaben, daß die Chlorarsenbehenolsäure auch von Pankreas- und Magensaft nicht gespalten, sondern im Darm wahrscheinlich in ihr Alkalisalz umgesetzt und so ohne Abspaltung arseniger Säure nach dem Resorptionsmodus der fettsauren Salze direkt resorbiert wird. Die Differenzbestimmung, bei der das nicht resorbierte und wieder ausgeschiedene Arsen bestimmt wird, ergibt bei Menschen und Tieren eine Gesamtresorption von 70—80% der zugeführten Arsenmenge. Dabei besteht noch die Möglichkeit, daß ein Teil des in den Exkreten sich befindenden Arsens erst nach Resorption im Dünndarm durch den Dickdarm wieder ausgeschieden wurde.

Elarson ist in Form ganz kleiner, gut haltbarer Tabletten in den Handel gekommen, von denen jede $^1/_2$ mg Arsen enthält.

Das neue Arsenpräparat wurde an der Direktionsabteilung des Allgemeinen Krankenhauses Eppendorf auf seine Eigenschaften nachgeprüft, insbesondere auf Verträglichkeit, Freisein von unangenehmen Nebenwirkungen und gute Arsenwirkung. Zwecks Prüfung der Verträglichkeit

erhielten zunächst eine Reihe von Männern und Frauen nach dem Essen 2×1 Tablette pro die in Wasser, täglich um eine Tablette steigend bis 2×10 Tabletten und ebenso wieder zurück bis 2×1 Tablette, was auf der Höhe der Medikation einer Zuführung von 0,01 As pro die und einer Gesamtzuführung von 0,1 As in 19 Tagen entspricht. Magendarmerscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfälle, die auf Konto der Arsenverabreichung zu setzen gewesen wären, wurden dabei in keinem Falle beobachtet, ebensowenig Störungen von seiten der Sehschärfe und des Optikus. Bei Steigerung der Dosis auf 2×15 Tabletten pro die reagierten einzelne Personen mit einer nicht unangenehm empfundenen Steigerung der Stuhlentleerungen.

Nachdem bei Arsazetin und anderen Arsenpräparaten in letzter Zeit mehrfach über Nierenschädigungen berichtet worden war, wurde diesem Punkte besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Doch ist während und nach der Elarsonbehandlung bei keinem Patienten Albumimurie oder Cylindrurie aufgetreten.

Zur Untersuchung der Einwirkung des Elarsons auf das Blutbild erhielt ein gesunder Mann von 26 Jahren mit normalem Blutbild Elarson von 2×1 bis 2×10 bis 2×1 Tablette vom 8. II. bis 27. II. Die ca. jeden zweiten Tag angestellte Blutuntersuchung ergab folgende Werte (Hämoglobinbestimmung nach Sahli):

Datum	8. II.	10. II.	13. II.	15. II.	18. II.	21. II.	24. II.	1. III.
Hgb.	80%	80%	80%	80%	85%	85%	85%	80%
Erythr. (Millionen) .	4,34	4,78	4,83	4,75	5,12	5,15	4,88	4,96
Leuk.	8200	8600	8800	8700	9200	8600	8500	8300
Lymph.	20%	35%	42%	26%	28%	25%	29%	23%
Polymorphkernige neutrophile Leukoc.	74%	62%	54%	68%	65%	65%	60%	71%
Eosinoph. Leuk. . .	3,5%	1%	2%	2%	3%	5,5%	2%	2%
Mononukleäre und Übergangsformen .	2,5%	2%	2%	3,5%	4%	4,5%	3%	3,5%
Mastzellen	—	—	—	0,5%	—	—	—	0,5%

Es zeigte sich also auf der Höhe der Medikation eine geringe Vermehrung der im Blut zirkulierenden Erythrocytenmenge und des Hämoglobingehalts in der Volumeneinheit. Ein Einfluß auf die Zahl der Leukocyten fand nicht statt. Das prozentuale Verhältnis ihrer Arten verschob sich zeitweise etwas zugunsten der Lymphocyten und der eosinophilen Leukocyten.

Die Behandlung einer Anzahl von anämischen Zuständen mit Elarson ergab günstige Resultate. Die Wirkung war eine pharmakologisch reine As-Wirkung, die von unangenehmen Nebenwirkungen frei war.

I. Fünf Fälle von sekundärer Anämie bei Lungentuberkulose wiesen vor und nach der Elarsonmedikation folgende Werte des Blutbefundes auf.

1. R. R. ♀ 29 J. 2. M. A. ♀ 36 J. 3. P. D. ♀ 22 J. 4. L. P. ♀ 22 J. 5. M. V. ♀ 21 J.

1, 2, 3, 4 bis 2×10 Tabl. Elarson = 0,1 As insgesamt, 5 bis 2×15 Tabl. = 0,225 As.

	1		2		3		4		5	
	vor E.	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Hbgb.	45%	68%	50%	65%	50%	75%	50%	75%	45%	65%
Erythr. (Millionen)	3,8	4,5	3,7	4,48	4,1	4,49	3,74	5,19	3,6	4,82
Leukoc. . . .	9800	8400	5800	8200	7400	5600	11200	8600	10200	9600
Lymph.	22,5%	19%	36%	19%	25%	32%	25%	24%	17%	22%
Polyn. neutroph. Leuk. . .	69%	73%	59%	76%	67%	63%	69%	71%	79%	70%
Eosinoph. Leuk.	4,5%	6%	2%	2%	2%	2%	3%	2%	2%	5%
Mononukleäre und Übergangsformen	4	2	3%	3%	6%	3%	3%	2%	2%	2,5%
Mastzellen . .	—	—	—	—	—	—	—	1%	—	0,5%

Auch im gefärbten Blutausstriche zeigte sich eine Besserung des typischen Befundes der sekundären Anämie.

II. Ebenso reagierte ein Fall von posttyphöser Anämie gut auf die Behandlung mit Elarson. Elarson bis 2×10 Tabl. = 0,1 As vom 3. II. bis 22. II.

H. F. ♀ 15 J.

Datum	3. II.	16. II.	25. III.	26. III.
Hgb.	45%	65%	75%	75%
Erythr. (Millionen)	3,55	4,94	5,18	5,2
Leukoc.	10200	13000	9400	8200
Lymph.	32%	30%	23%	24%
Polyn. neutroph. Leuk. . .	63%	64%	68%	68%
Eosinoph. Leuk.	1%	2%	4%	4%
Mononucleäre Übergangsformen	4%	4%	5%	3%
Mastzellen	—	—	—	1%

III. Bei einem Falle von Chlorose mit stark ausgeprägten nervösen Störungen (Kopfschmerzen, Magenbeschwerden, Schwindelgefühl, Erbrechen, Herzklopfen) hoben sich nach Elarsonbehandlung mit dem Steigen des Hämoglobingehaltes auch die chlorotischen Beschwerden.

M. H. ♀ 22 J. Elarson von 16. I. bis 3. II. bis 2×10 Tabletten. Der Blutausstrich wies außer mäßiger Anisocytose abnorme Blässe der Roten und reichlich Pessarformen auf.

Datum	16. I.	24. I.	30. I.	3. II.
Hgb.	40%	48%	60%	70%
Erythr. (Millionen)	4,5	5,2	5,2	5,2
Leukoc.	8800	13000	10000	10000
Lymph.	29%	32%	23%	23%
Polynukleär. Leuk.	64%	73%	50%	50%
Eosin. Leuk.	2%	6%	23%	23%
Mononukleäre Übergangsformen	5%	4%	4%	4%

Auffallend ist das erhebliche Ansteigen des Prozentsatzes der eosinophilen Leukocyten während der Behandlung. Eine andere Ursache für die Eosinophilie als die Arsenverabreichung ließ sich nicht auffinden. Am Schluß der Behandlung zeigten die Erythrocyten nur mehr einige Pessarformen und normale und ziemlich gleichmäßige Tinktionsfähigkeit.

IV. Ein besonders günstiger Erfolg der Elarsontherapie war in einem Falle von schwerer Anämie zu verzeichnen. B. L. ♀ 16 J. Es handelte sich um ein Mädchen mit erheblicher Herabsetzung der Zahl der Erythrocyten und mit noch stärkerer Herabsetzung des Hämoglobingehaltes, als es der Verminderung der roten Scheiben entsprach. Eine Abhängigkeit der Anämie von anderen Organerkrankungen ließ sich trotz sorgfältiger Nachforschung nicht nachweisen (idiopathische, chronische Anämie). Im Blutausstrich fanden sich sehr reichliche Destruktionsformen roter Blutkörperchen, Mikro- und Poikilocytose, keine kernhaltige Roten. Bezüglich der Leukocyten Leukopenie und relative Vermehrung der Mononukleären und Übergangsformen. Die Patientin erhielt in zwei Touren bis 2×15 Elarsontabletten = Gesamtzufuhr von 0,45 As in 60 Tagen. Während dieser Zeit hob sich der Blutbefund folgendermaßen:

Datum	14. I.	24. I.	4. II.	13. II.	24. II.	13. III.
Hgb.	30%	40%	45%	55%	60%	60%
Erythr. (Millionen)	3,2	3,5	4,26	4,46	4,7	5,2
Leukoc.	4500	12000	10000	8100	8000	9600
Lymph.	38%	24%	27%	41%	29%	21%
Polyn. entr. Leuk.	42%	65%	64%	48%	63%	72%
Eosinoph. Leuk.	1%	1%	3%	2%	3%	2%
Mononukl. und Übergangsformen	19%	9%	6%	6%	4,5%	4%
Mastzellen	—	—	—	—	0,05%	1%

Es gelang also auch in diesem schweren Falle von Anämie, den Blutbefund auf fast normale Werte zu heben. Außer dem Verschwinden der Destruktionsformen der Roten aus dem Blute wurde außer einer Vermehrung der Weißen auch eine der Norm nahe Zusammensetzung ihrer Arten erzielt.

Wir ersehen demnach aus den von uns behandelten Fällen einerseits aufs neue eine Bestätigung der guten Wirkung des Arsens bei anämischen Zuständen, andererseits in Elarson in Übereinstimmung mit Klemperer ein neues Arsenpräparat, das bei Freisein von unangenehmen Nebenerscheinungen eine gute und reine Arsenwirkung aufweist.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Brauer für die Anregung und Herrn Dr. Kißling für das Interesse an der vorliegenden Arbeit meinen herzlichsten Dank zum Ausdruck zu bringen.

Literatur.

Alexander: Beiträge zur Kenntnis der Lähmungen nach Arsenvergiftung. Breslau 1889.

Bettmann, S.: Über den Einfluß des Arseniks auf Blut und Knochenmark des Kaninchens, Habilitationsschrift, 1897.

Binz: Die Arsenvergiftung vom chemischen Standpunkt aus betrachtet. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 11.

Bing und Schulz: Abhandlungen zur Theorie der Arsenwirkung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 14 und 15.

Cloetta: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 54.

Dogiel: Beitrag zur Lehre der Arsenwirkung auf die tierischen Organe. Pflügers Arch. 24.

Ehrlich, Lazarus, Pinkus: Die Anämien in Nothnagels Handbuch.

Grawitz: Die klin. Pathologie des Blutes. Berlin 1911.

Gies: Exper. Untersuchungen über den Einfluß des Arsens auf den Organismus, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 8.

Hirschfeldt: Fortschritte auf dem Gebiete der Blutkrankheiten in Leydens und Klemperers Deutsche Klinik, Berlin 1910.

Heubner: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 56.

Haussmann: Pflügers Arch. Bd. 113.

Heffter: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 46.

Krehl: Path. Physiologie 1912.

Klemperer und E. Fischer: Therap. der Gegenwart, 1913 Heft 1.

Lewin: Nebenwirkungen der Arzneimittel, Berlin 1910.

Litten: Die perniz. Anämie in Stintzings Handb. der spez. Ther.

Meyer-Gottlieb: Pharmakologie.

Naegeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik, Berlin 1908.

von Noorden: Die Chlorose, Nothnagels Handbuch.

Pistorius: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 16.

Schäfer und Böhme: Verhandl. der Würzb. Gesellschaft 1872. Bd. 2.

Lebenslauf.

Edwin Reinhardt, geboren am 30. März 1890 zu Göppingen als Sohn von Otto Reinhardt, jetzt Obergeometer in Ludwigshafen a. R. und Cäcilie Reinhardt geb. Flieller, besuchte das humanistische Gymnasium zu Ludwigshafen a. Rh., studierte in Würzburg, München und Heidelberg Medizin, bestand das Staatsexamen zu Heidelberg im Dezember 1912 und vollendete die vorliegende Arbeit als Medizinalpraktikant an der I. med. Abteilung des Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Sonderabdruck aus

Jahrbücher der Hamburgischen Staatskrankenanstalten.

Band XVIII.